

# **Biodegradable low molecular weight triblock poly(lactide-co-glycolide) polyethylene glycol copolymers having reverse thermal gelation properties**

**Publication number:** CN1282345 (A)

**Publication date:** 2001-01-31

**Inventor(s):** RATHI R [US]; ZENTNER G M [US]; JEONG B [US] +

**Applicant(s):** MACROMED INC [US] +

**Classification:**






- international: A61K9/00; A61K9/107; A61K31/17; A61K31/282; A61K31/337; A61K31/437; A61K31/519; A61K31/704; A61K31/7042; A61K38/00; A61K38/04; A61K38/11; A61K38/17; A61K38/21; A61K38/22; A61K38/24; A61K38/26; A61K38/27; A61K38/28; A61K38/43; A61K39/00; A61K39/395; A61K45/00; A61K47/30; A61K47/32; A61K47/34; A61P35/00; C08G63/08; C08G63/664; C08G65/329; C08G81/00; C08L67/00; C08L71/02; A61K9/00; A61K9/107; A61K31/17; A61K31/28; A61K31/337; A61K31/4353; A61K31/519; A61K31/7028; A61K31/7042; A61K38/00; A61K38/04; A61K38/10; A61K38/17; A61K38/21; A61K38/22; A61K38/24; A61K38/26; A61K38/27; A61K38/28; A61K38/43; A61K39/00; A61K39/395; A61K45/00; A61K47/30; A61K47/32; A61K47/34; A61P35/00; C08G63/00; C08G65/00; C08G81/00; C08L67/00; C08L71/00; (IPC1-7): C08G65/32; A61K47/30; A61K47/32; A61K47/34; C08G63/91

- European: A61K9/00M5D; A61K9/107D; A61K47/34; C08G63/664; C08L71/02

**Application number:** CN19988011311 19981002

**Priority number(s):** US19970943167 19971003; US19980164865 19981001

**Also published as:**

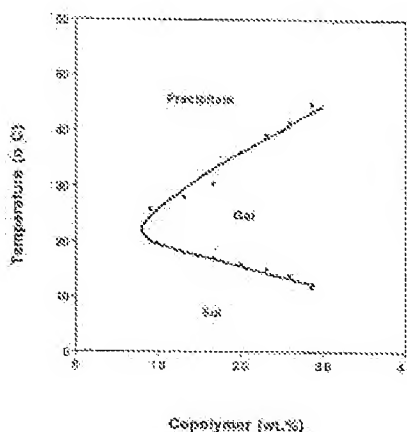
 CN1195788 (C)  
 WO9918142 (A1)  
 US6201072 (B1)  
 TR200000900 (T2)  
 PT1034207 (E)

more >>

Abstract not available for CN 1282345 (A)

Abstract of corresponding document: **WO 9918142 (A1)**

A water soluble biodegradable ABA- or BAB- type triblock polymer is disclosed that is made up of a major amount of a hydrophobic polymer made up of a poly(lactide-co-glycolide) copolymer or poly (lactide) polymer as the A-blocks and a minor amount of hydrophilic polyethylene glycol polymer B-block, having an overall weight average molecular weight of between about 2000 and 4990, and that possesses reverse thermal gelation properties. Effective concentrations of the triblock polymer and a drug may be uniformly contained in an aqueous phase to form a drug delivery composition. The release rate of the drug may be adjusted by changing various parameters such as hydrophobic/hydrophilic component content, polymer concentration, molecular weight and polydispersity of the triblock polymer. Because the triblock polymer is amphiphilic, it functions to increase the solubility and/or stability of drugs in the composition, as demonstrated by a phase diagram illustrating the gelation behaviour of aqueous solutions of a PLGA-PEG-PLGA triblock copolymer studied at different concentrations and temperatures.



~~~~~  
Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

C08G 65/32

## [12] 发明专利申请公开说明书

C08G 63/91 A61K 47/30

A61K 47/32 A61K 47/34

[21] 申请号 98811311.2

[43] 公开日 2001 年 1 月 31 日

[11] 公开号 CN 1282345A

[22] 申请日 1998.10.2 [21] 申请号 98811311.2

[30] 优先权

[32] 1997.10.3 [33] US [31] 08/943,167

[32] 1998.10.1 [33] US [31] 09/164,865

[86] 国际申请 PCT/US98/20649 1998.10.2

[87] 国际公布 WO99/18142 英 1999.4.15

[85] 进入国家阶段日期 2000.5.18

[71] 申请人 麦克罗梅德公司

地址 美国犹他州

[72] 发明人 R·拉西 G·M·赞特纳

B·庄

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所

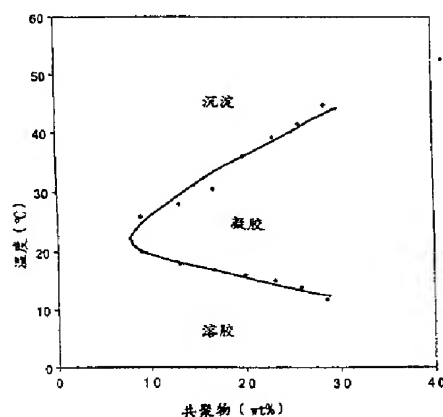
代理人 刘金辉

权利要求书 9 页 说明书 21 页 附图页数 6 页

[54] 发明名称 具有可逆热胶凝性质的可生物降解低分子量三嵌段聚(丙交酯-co-乙交酯)聚乙二醇共聚物

[57] 摘要

公开了水溶性可生物降解 ABA-或 BAB-型三嵌段聚合物,其组成含有主要量疏水性聚合物作为 A 嵌段和较少量的亲水性聚乙二醇聚合物 B 嵌段;前者含有聚(丙交酯-co-乙交酯)共聚物或聚(丙交酯)聚合物;该三嵌段聚合物的总重均分子量约 2000—4990,具有可逆热胶凝特性。有效浓度的三嵌段聚合物和药物可以均匀地含于水相中形成药物释放组合物。药物的释放速率可通过改变各种参数如三嵌段聚合物的疏水性/亲水性组份含量、聚合物浓度、分子量和多分散性来进行调整。由于三嵌段聚合物具有两亲性质,其可用于增加在组合物中的药物溶解度和/或稳定性,如说明不同浓度和温度下研究的 PLGA-PEG-PLGA 三嵌段共聚物水溶液的胶凝特性的相图所示。

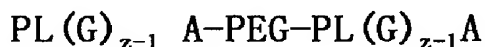


知识产权出版社出版

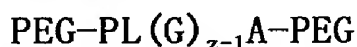
ISSN 1008-4274

## 权 利 要 求 书

1. 一种可生物降解性 ABA-或 BAB-型三嵌段聚合物, 所述 ABA 三嵌段具有下式:



且所述 BAB 三嵌段具有下式:



其中  $z$  为整数 1 或 2, 其中 A 嵌段由  $\text{PL(G)}_{z-1} \text{A}$  表示, 这样当  $z$  为 2 时, A 嵌段为聚(丙交酯-co-乙交酯)或 PLGA 共聚物; 当  $z$  为 1 时, A 嵌段为聚(丙交酯)或 PLA 聚合物; 且其中 B-嵌段由 PEG 表示, 其为亲水性聚乙二醇聚合物; 所述嵌段共聚物的重均分子量约为 2000-4990 且具有可逆热胶凝特性。

2. 权利要求 1 的三嵌段聚合物, 其中  $\text{PL(G)}_{z-1} \text{A}$  A-嵌段占所述聚合物的约 51-83%重量, PEG B-嵌段占所述聚合物的约 17-49%重量。

3. 权利要求 2 的三嵌段聚合物, 其中聚合物为 BAB 型。

4. 权利要求 2 的三嵌段聚合物, 其中聚合物为 ABA 型。

5. 权利要求 4 的三嵌段聚合物, 其中  $z$  为 1, 这样 A 嵌段为 PLA 聚合物。

6. 权利要求 4 的三嵌段聚合物, 其中  $z$  为 2, 这样 A 嵌段为 PLGA 共聚物。

7. 权利要求 6 的三嵌段聚合物, 其中 A 嵌段为 PLGA 共聚物, 其含有约 80-20 摩尔%的丙交酯和约 20-80 摩尔%的乙交酯。

8. 权利要求 7 的三嵌段聚合物, 其中 PLGA A-嵌段占所述三嵌段共聚物的约 65-78%重量, 所述 PEG B-嵌段占所述三嵌段共聚物的约 22-35%重量。

9. 权利要求 7 的三嵌段聚合物, 其中各个 PLGA A-嵌段具有的重均分子量约 600-3000, 各个 PEG B-嵌段的重均分子量约 500-2200。

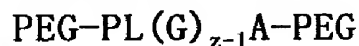
10. 一种具有可逆热胶凝特性的含水可生物降解性聚合物药物释放组合物, 其包含水相且在水相中均匀地含有:

(a) 有效量的药物；和

(b) 可生物降解性 ABA-或 BAB-型三嵌段聚合物，所述 ABA 三嵌段具有下式：



且所述 BAB 三嵌段具有下式：



其中  $z$  为整数 1 或 2，其中 A 嵌段由  $\text{PL(G)}_{z-1} \text{A}$  表示，这样当  $z$  为 2 时，A 嵌段为聚(丙交酯-co-乙交酯)或 PLGA 共聚物；当  $z$  为 1 时，A 嵌段为聚(丙交酯)或 PLA 聚合物；且其中 B-嵌段由 PEG 表示，其为亲水性聚乙二醇聚合物；所述三嵌段聚合物的重均分子量约为 2000 - 4990。

11. 权利要求 10 的含水聚合物组合物，其中三嵌段聚合物含量为所述组合物的约 3 - 50% 重量。

12. 权利要求 11 的含水聚合物组合物，其中在所述三嵌段聚合物中， $\text{PL(G)}_{z-1} \text{A}$  A-嵌段占所述聚合物的约 51-83%重量，PEG B-嵌段占所述聚合物的约 17-49% 重量。

13. 权利要求 12 的含水聚合物组合物，其中所述三嵌段聚合物为 BAB 型。

14. 权利要求 12 的含水聚合物组合物，其中所述三嵌段聚合物为 ABA 型。

15. 权利要求 14 的含水聚合物组合物，其中在所述三嵌段聚合物中， $z$  为 1，这样 A 嵌段为 PLA 聚合物。

16. 权利要求 14 的含水聚合物组合物，其中在所述三嵌段聚合物中， $z$  为 2，这样 A 嵌段为 PLGA 共聚物。

17. 权利要求 16 的含水聚合物组合物，其中在所述三嵌段聚合物中，A 嵌段为 PLGA 共聚物，其含有约 80-20 摩尔%的丙交酯和约 20-80 摩尔%的乙交酯。

18. 权利要求 17 的含水聚合物组合物，其中在所述三嵌段聚合物中，PLGA A-嵌段占所述三嵌段聚合物的约 65-78%重量，所述 PEG B-嵌段占所述三嵌段聚合物的约 22-35%重量。

19. 权利要求 17 的含水聚合物组合物, 其中在所述三嵌段聚合物中, 各个 PLGA A-嵌段具有的重均分子量约 600-3000, 各个 PEG B-嵌段的重均分子量约 500-2200。

20. 权利要求 17 的含水聚合物组合物, 其中所述药物为多肽或蛋白质。

21. 权利要求 20 的含水聚合物组合物, 其中所述多肽或蛋白质选自催产素、加压素、促肾上腺皮质激素、表皮生长因子、血小板衍生生长因子(PDGF)、催乳素、促黄体素释放素、促黄体素释放激素(LHRH)、LHRH 激动剂、LHRH 拮抗剂、生长激素(人、猪、牛等)、生长激素释放因子、胰岛素、促生长素抑制素、胰高血糖素、白介素-2(IL-2)、干扰素- $\alpha$ 、 $\beta$ 或 $\gamma$ 、胃泌素、四肽胃泌素、五肽胃泌素、尿抑胃素、胰泌素、降钙素、脑啡肽、内啡肽、血管紧张素、促甲状腺素释放激素(TRH)、肿瘤坏死因子(TNF)、神经生长因子(NGF)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)、肝素酶、骨形成蛋白(BMP)、hANP、胰高血糖素样肽(GLP-1)、白介素-11(IL-11)、肾素、缓激肽、杆菌肽、多粘菌素、粘杆菌素、短杆菌酪肽、短杆菌肽、环孢菌素和合成类似物、这些物质的修饰物和药理活性片断、酶、细胞因子、单克隆抗体和疫苗。

22. 权利要求 21 的含水聚合物组合物, 其中所述组合物中的药物含量约 0.01-20%重量。

23. 权利要求 17 的含水聚合物组合物, 其中所述药物为抗癌或抗细胞增生剂。

24. 权利要求 23 的含水聚合物组合物, 其中所述药物为抗癌药, 选自丝裂霉素、博莱霉素、BCNU、碳铂、阿霉素、柔红霉素、甲氨蝶呤、紫杉醇、taxotere、放线菌素 D 和喜树碱。

25. 权利要求 24 的含水聚合物组合物, 其中所述组合物的药物含量约 0.01-20%重量。

26. 一种以控释方式对温血动物给药的方法, 该方法包括:

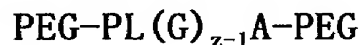
(1) 提供具有可逆热胶凝性能的含水可生物降解性聚合物药物释放组合物，所述组合物包括水相，其中均匀地含有：

(a) 有效量的药物；和

(b) 生物可降解性 ABA-或 BAB-型三嵌段聚合物，所述 ABA 三嵌段具有下式：



且所述 BAB 三嵌段具有下式：



其中  $z$  为整数 1 或 2，其中 A 嵌段由  $\text{PL(G)}_{z-1} \text{A}$  表示，这样当  $z$  为 2 时，A 嵌段为聚(丙交酯-co-乙交酯)或 PLGA 共聚物；当  $z$  为 1 时，A 嵌段为聚(丙交酯)或 PLA 聚合物；且其中 B-嵌段由 PEG 表示，其为亲水性聚乙二醇聚合物；所述嵌段共聚物的重均分子量约为 2000 - 4990，

(2) 在低于所述三嵌段聚合物的胶凝温度的温度下维持所述组合物为液体；和

(3) 以液体形式将所述组合物给药至所述温血动物，随着所述组合物的温度由所述动物的体温升至高于该三嵌段聚合物的胶凝温度，所述组合物随后转变成凝胶。

27. 权利要求 26 的方法，其中所述给药方式为胃肠外、经眼、局部、吸入、经皮、阴道、经颊、经粘膜、经肺、经尿道、直肠、经鼻、经口或经耳给药。

28. 权利要求 27 的方法，其中所述组合物的三嵌段聚合物含量约为 3-50%重量。

29. 权利要求 28 的方法，其中在三嵌段聚合物中， $\text{PL(G)}_{z-1} \text{A}$  A-嵌段占所述聚合物的约 51-83%重量，PEG B-嵌段占所述聚合物的约 17-49%重量。

30. 权利要求 29 的方法，其中三嵌段聚合物为 BAB 型。

31. 权利要求 29 的方法，其中三嵌段聚合物为 ABA 型。

32. 权利要求 31 的方法，其中在三嵌段聚合物中  $z$  为 1，这样 A 嵌段为 PLA 聚合物。

33. 权利要求 31 的方法，其中在三嵌段聚合物中  $z$  为 2，这样 A 嵌段为 PLGA 共聚物。

34. 权利要求 33 的方法，其中在三嵌段聚合物中 A 嵌段为 PLGA 共聚物，其含有约 80-20 摩尔%的丙交酯和约 20-80 摩尔%的乙交酯。

35. 权利要求 34 的方法，其中在三嵌段聚合物中 PLGA A-嵌段占所述三嵌段聚合物的约 65-78%重量，所述 PEG B-嵌段占所述三嵌段聚合物的约 22-35%重量。

36. 权利要求 35 的方法，其中在三嵌段聚合物中，各个 PLGA A-嵌段具有的重均分子量约 600-3000，各个 PEG B-嵌段的重均分子量约 500 - 2200。

37. 权利要求 34 的方法，其中所述给药的药物为多肽或蛋白质。

38. 权利要求 37 的方法，其中所述多肽或蛋白质选自催产素、加压素、促肾上腺皮质激素、表皮生长因子、血小板衍生生长因子(PDGF)、催乳素、促黄体素释放素、促黄体素释放激素(LHRH)、LHRH 激动剂、LHRH 拮抗剂、生长激素(人、猪、牛等)、生长激素释放因子、胰岛素、促生长素抑制素、胰高血糖素、白介素-2(IL-2)、干扰素- $\alpha$ 、 $\beta$ 或 $\gamma$ 、胃泌素、四肽胃泌素、五肽胃泌素、尿抑胃素、胰泌素、降钙素、脑啡肽、内啡肽、血管紧张素、促甲状腺素释放激素(TRH)、肿瘤坏死因子(TNF)、神经生长因子(NGF)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)、肝素酶、骨形成蛋白(BMP)、hANP、胰高血糖素样肽(GLP-1)、白介素-11(IL-11)、肾素、缓激肽、杆菌肽、多粘菌素、粘杆菌素、短杆菌酪肽、短杆菌肽、环孢菌素和合成类似物、这些物质的修饰物和药理活性片断、酶、细胞因子、单克隆抗体和疫苗。

39. 权利要求 37 的方法，其中所述组合物的药物含量为约 0.01-20%重量。

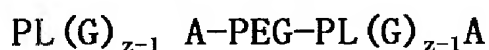
40. 权利要求 43 的方法，其中所述给药的药物为抗癌或抗细胞增生剂。

41. 权利要求 40 的方法，其中所述药物为抗癌药，选自丝裂霉素、

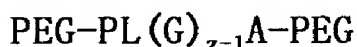
博莱霉素、BCNU、碳铂、阿霉素、柔红霉素、甲氨蝶呤、紫杉醇、taxotere、放线菌素 D 和喜树碱。

42. 权利要求 40 的方法，其中所述组合物的药物含量约 0.01-20% 重量。

43. 一种增强药物溶解性的方法，包括将有效量的所述药物均匀地混入具有可逆热胶凝性能的含水可生物降解性聚合物药物释放组合物中，所述含水组合物包含水相且在水相中均匀地含有可生物降解性 ABA-或 BAB-型三嵌段聚合物，所述 ABA 三嵌段具有下式：



且所述 BAB 三嵌段具有下式：



其中  $z$  为整数 1 或 2，其中 A 嵌段由  $\text{PL(G)}_{z-1} \text{A}$  表示，这样当  $z$  为 2 时，A 嵌段为聚(丙交酯-co-乙交酯)或 PLGA 共聚物；当  $z$  为 1 时，A 嵌段为聚(丙交酯)或 PLA 聚合物；且其中 B-嵌段由 PEG 表示，其为亲水性聚乙二醇聚合物；所述三嵌段聚合物的重均分子量约为 2000 - 4990。

44. 权利要求 43 的方法，其中所述组合物的三嵌段聚合物含量为约 3-50% 重量。

45. 权利要求 44 的方法，其中在所述三嵌段聚合物中， $\text{PL(G)}_{z-1} \text{A}$  A-嵌段占所述聚合物的约 51-83% 重量，PEG B-嵌段占所述聚合物的约 17-49% 重量。

46. 权利要求 45 的方法，其中所述三嵌段聚合物为 BAB 型。

47. 权利要求 45 的方法，其中所述三嵌段聚合物为 ABA 型。

48. 权利要求 47 的方法，其中在所述三嵌段聚合物中， $z$  为 1，这样 A 嵌段为 PLA 聚合物。

49. 权利要求 47 的方法，其中在所述三嵌段聚合物中， $z$  为 2，这样 A 嵌段为 PLGA 共聚物。

50. 权利要求 49 的方法，其中在所述三嵌段聚合物中，A 嵌段为 PLGA 共聚物，其含有约 80-20 摩尔%的丙交酯和约 20-80 摩尔%的乙交酯。

51. 权利要求 50 的方法，其中在所述三嵌段聚合物中，PLGA A-嵌



段占所述三嵌段聚合物的约 65-78%重量，所述 PEG B-嵌段占所述三嵌段聚合物的约 22-35%重量。

52. 权利要求 51 的方法，其中在所述三嵌段聚合物中，各个 PLGA A-嵌段具有的重均分子量约 600-3000，各个 PEG B-嵌段的重均分子量约 500 - 2200。

53. 权利要求 50 的方法，其中所述药物为多肽或蛋白质。

54. 权利要求 53 的方法，其中所述多肽或蛋白质选自催产素、加压素、促肾上腺皮质激素、表皮生长因子、血小板衍生生长因子 (PDGF)、催乳素、促黄体素释放素、促黄体素释放激素 (LHRH)、LHRH 激动剂、LHRH 拮抗剂、生长激素(人、猪、牛等)、生长激素释放因子、胰岛素、促生长素抑制素、胰高血糖素、白介素-2(IL-2)、干扰素- $\alpha$ 、 $\beta$ 或 $\gamma$ 、胃泌素、四肽胃泌素、五肽胃泌素、尿抑胃素、胰泌素、降钙素、脑啡肽、内啡肽、血管紧张素、促甲状腺素释放激素 (TRH)、肿瘤坏死因子 (TNF)、神经生长因子 (NGF)、粒细胞集落刺激因子 (G-CSF)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF)、巨噬细胞集落刺激因子 (M-CSF)、肝素酶、骨形成蛋白 (BMP)、hANP、胰高血糖素样肽 (GLP-1)、白介素-11(IL-11)、肾素、缓激肽、杆菌肽、多粘菌素、粘杆菌素、短杆菌酪肽、短杆菌肽、环孢菌素和合成类似物、这些物质的修饰物和药理活性片断、酶、细胞因子、单克隆抗体和疫苗。

55. 权利要求 53 的方法，其中所述组合物的药物含量约 0.01-20%重量。

56. 权利要求 50 的方法，其中所述给药的药物为抗癌或抗细胞增生剂。

57. 权利要求 56 的方法，其中所述药物为抗癌药，选自丝裂霉素、博莱霉素、BCNU、碳铂、阿霉素、柔红霉素、甲氧蝶呤、紫杉醇、taxotere、放线菌素 D 和喜树碱。

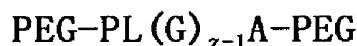
58. 权利要求 56 的方法，其中所述组合物的药物含量约 0.01-20%重量。

59. 一种增强药物稳定性的方法，包括将有效量的所述药物均匀地

混入具有可逆热胶凝性能的含水可生物降解聚合物药物释放组合物中,所述含水组合物包含水相且在水相中均匀地含有可生物降解性 ABA-或 BAB-型三嵌段聚合物,所述 ABA 三嵌段具有下式:



且所述 BAB 三嵌段具有下式:



其中  $z$  为整数 1 或 2, 其中 A 嵌段由  $\text{PL(G)}_{z-1}\text{A}$  表示, 这样当  $z$  为 2 时, A 嵌段为聚(丙交酯-co-乙交酯)或 PLGA 共聚物; 当  $z$  为 1 时, A 嵌段为聚(丙交酯)或 PLA 聚合物; 且其中 B-嵌段由 PEG 表示, 其为亲水性聚乙二醇聚合物; 所述三嵌段聚合物的重均分子量约为 2000 - 4990。

60. 权利要求 59 的方法, 其中所述组合物的三嵌段聚合物含量为约 3-50% 重量。

61. 权利要求 60 的方法, 其中在所述三嵌段聚合物中,  $\text{PL(G)}_{z-1}\text{A}$  A-嵌段占所述聚合物的约 51-83% 重量, PEG B-嵌段占所述聚合物的约 17-49% 重量。

62. 权利要求 61 的方法, 其中所述三嵌段聚合物为 BAB 型。

63. 权利要求 61 的方法, 其中所述三嵌段聚合物为 ABA 型。

64. 权利要求 63 的方法, 其中在所述三嵌段聚合物中,  $z$  为 1, 这样 A 嵌段为 PLA 聚合物。

65. 权利要求 63 的方法, 其中在所述三嵌段聚合物中,  $z$  为 2, 这样 A 嵌段为 PLGA 共聚物。

66. 权利要求 65 的方法, 其中在所述三嵌段聚合物中, A 嵌段为 PLGA 共聚物, 其含有约 80-20 摩尔%的丙交酯和约 20-80 摩尔%的乙交酯。

67. 权利要求 66 的方法, 其中在所述三嵌段聚合物中, PLGA A-嵌段占所述三嵌段聚合物的约 65-78% 重量, 所述 PEG B-嵌段占所述三嵌段聚合物的约 22-35% 重。

68. 权利要求 67 的方法, 其中在所述三嵌段聚合物中, 各个 PLGA A-嵌段具有的重均分子量约 600-3000, 各个 PEG B-嵌段的重均分子量约 500 - 2200。

69. 权利要求 66 的方法，其中所述药物为多肽或蛋白质。

70. 权利要求 69 的方法，其中所述多肽或蛋白质选自催产素、加压素、促肾上腺皮质激素、表皮生长因子、血小板衍生生长因子(PDGF)、催乳素、促黄体素释放素、促黄体素释放激素(LHRH)、LHRH 激动剂、LHRH 拮抗剂、生长激素(人、猪、牛等)、生长激素释放因子、胰岛素、促生长素抑制素、胰高血糖素、白介素-2(IL-2)、干扰素- $\alpha$ 、 $\beta$ 或 $\gamma$ 、胃泌素、四肽胃泌素、五肽胃泌素、尿抑胃素、胰泌素、降钙素、脑啡肽、内啡肽、血管紧张素、促甲状腺素释放激素(TRH)、肿瘤坏死因子(TNF)、神经生长因子(NGF)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)、肝素酶、骨形成蛋白(BMP)、hANP、胰高血糖素样肽(GLP-1)、白介素-11(IL-11)、肾素、缓激肽、杆菌肽、多粘菌素、粘杆菌素、短杆菌酪肽、短杆菌肽、环孢菌素和合成类似物、这些物质的修饰物和药理活性片断、酶、细胞因子、单克隆抗体和疫苗。

71. 权利要求 69 的方法，其中所述组合物的药物含量约 0.01-20% 重量。

72. 权利要求 66 的方法，其中所述给药的药物为抗癌或抗细胞增生剂。

73. 权利要求 72 的方法，其中所述药物为抗癌药，选自丝裂霉素、博莱霉素、BCNU、碳铂、阿霉素、柔红霉素、甲氨蝶呤、紫杉醇、taxotere、放线菌素 D 和喜树碱。

74. 权利要求 72 的方法，其中所述组合物的药物含量约 0.01-20% 重量。

## 说明书

---

### 具有可逆热胶凝性质的可生物降解低分子量三嵌段 聚(丙交酯-co-乙交酯)聚乙二醇共聚物

本发明涉及水溶性、低分子量、热敏性、可生物降解的并且具有高重量百分比的疏水嵌段的嵌段共聚物，并且涉及其用于胃肠外、经眼、局部、经皮、阴道、经口、经粘膜、肺、经尿道、直肠、经鼻、经口或经耳给予药物的用途。通过应用热敏性可生物降解的三嵌段聚合物有可能完成本发明，其中所述的三嵌段聚合物是基于聚(丙交酯-co-乙交酯)或聚(丙交酯)和聚乙二醇嵌段，这些将在后面详细描述。该体系是基于这样一个发现：对于这样的嵌段共聚物，只有当其具有相对低的分子量并且具有相对高含量的疏水性嵌段共聚物时，在约 5-25℃ 时它们才在水中以澄清溶液形式存在，当温度升高至体温时(对人一般为 37℃)，它们自发地相互作用形成半固体水凝胶(即凝胶)，在该水凝胶中，凝胶网络中截留高百分比的水，然而该水凝胶基本上不溶于水。

#### 发明背景和现有技术概述

近来，许多对多种治疗应用有效的肽/蛋白质药物通过重组 DNA 和其它技术的发展而可以市售得到。然而，对于多肽或蛋白质来说，由于它们分子量高、在胃肠道中降解以及体内半衰期短，因此它们的给药途径仅仅限于胃肠外给药例如静脉内或肌内和皮下注射。由于许多肽类药物在常规液体载体中的溶解性和/或稳定性有限，因此难于配制和给药。同时，在许多情况下，各种给药途径需要使预期的治疗效果持续一段延长的时间。为了这些药物能够实际应用以及为了应用先进的生物技术衍生的药物，必须长期控制释放这样的多肽或蛋白质。另一个问题在于病人是否依从。使病人按照制定的剂量方案往往是非常困难的，特别是这种制定方案是用于慢性疾病并且药物具有急性副作用时，情况更是如此。因此，为了优化治疗效果、最大程度减小副作用

用和毒性，从而增加疗效和病人依从性，非常需要提供一种系统用于在持续的时间内以控制速率释放药物，特别是多肽和蛋白质药物，同时不具有上面所提到的问题。

对于不同疾病的长期治疗性处理，已经研究出加载药物的聚合物装置和剂型。聚合物的一个重要性质是可生物降解性，这是指在药物释放的同时或者在所有药物释放后，聚合物在体内能够分解或降解成无毒成分。而且，用于制作这种装置和加载所述药物的技术、步骤、溶剂和其它添加剂所得到的剂型对病人安全、对其周围组织产生尽可能少的刺激并且为药物的相容性介质。目前，可生物降解的可植入控释装置是从下列固体聚合物制备的，例如聚羟基乙酸、聚乳酸、或者羟基乙酸和乳酸的共聚物。由于这些聚合物的疏水性，应用这些材料加载药物以及制备装置时需要有机溶剂，例如二氯甲烷、氯仿、乙酸或二甲基甲酰胺。显然，由于某些溶剂的毒性，通常在该步骤后需要充分干燥。多数情况下，制备出的最终聚合物装置为要求植入的明显固体形状(例如：球形、块状或棒状)，其中植入常常伴随外科手术的创伤。

目前，由于受严格规章限制，例如生物相容性、明确定义的降解途径和降解产品的安全性，只有很少的合成或天然聚合物材料可以用于药物(包括肽和蛋白质药物)的控制释放。关于可用的毒理学和临床数据，研究最广泛和高级的可生物降解聚合物是脂族聚( $\alpha$ -羟基酸)例如聚(D, L-或 L-乳酸)(PLA)和聚(羟基乙酸)(PGA)和它们的共聚物(PLGA)。这些聚合物从市场上可以得到，目前用作可生物吸收的(bioresorbable)缝线。FDA允许的利普安的控释体系 Lupron Depot<sup>TM</sup>也是基于 PLGA 共聚物。Lupron Depot<sup>TM</sup>由可注射微球组成，其在延长的时间(例如约 30 天)内释放利普安用于治疗前列腺癌。基于这种应用历史，在应用可生物降解载体开始设计胃肠外控释药物给药体系中，PLGA 共聚物是所选择的材料。

虽然取得了一些有限的成功，然而由于它们本身的理化性质和制作方法，这些聚合物还存在问题。亲水性大分子例如多肽，不能容易地

通过疏水性基质或聚交酯膜扩散。应用 PLA 和 PLGA 加载药物和制作装置经常需要毒性有机溶剂，同时固体剂型可能机械地诱导组织刺激。

A. S. Sawhney 和 J. A. Hubbell 在生物医学材料研究杂志 (J. Biomed. Mat. Res.), 24, 1197-1411 (1990) 中合成了 D, L-丙交酯、乙交酯和  $\epsilon$ -己内酯的三元共聚物，其在体外能够迅速降解。例如，组成为 60% 乙交酯、30% 丙交酯和 10%  $\epsilon$ -己内酯的三元共聚物显示 17 天的半衰期。通过和泊咯沙姆 (poloxamer) 表面活性剂 (Pluronic F-68) 共聚，这种材料的亲水性增加。这种泊咯沙姆是含有约 80% 重量相对疏水性聚(氧丙烯)嵌段和 20% 重量亲水聚(氧乙烯)嵌段的嵌段共聚物。与泊咯沙姆共聚后得到较强的部分结晶材料，在生理温度下 (例如 37℃)，该材料在水中机械稳定性好。与基础聚合物相比，这种共聚物的半衰期微微增加。然而，已知泊咯沙姆型表面活性剂是不能生物降解的。

用作注射用或植入用聚合物药物释放装置的最佳材料应该是可生物降解的、与亲水性药物或疏水性药物是相容的，并且容易用简单安全的溶剂例如水配制，而且在服药后，不需要另外的聚合反应或者其它共价键形成反应。

可以在水溶液中配制的一种体系是一类上面提到的、以商品名 Pluronic™ 出售的嵌段共聚物。这些共聚物的组成为两种不同的聚合物嵌段，即亲水性聚(氧乙烯)嵌段和疏水性聚(氧丙烯)嵌段，这样形成聚(氧乙烯)-聚(氧丙烯)-聚(氧乙烯)三嵌段共聚物。这种三嵌段共聚物吸收水形成凝胶，该凝胶显示可逆 (reverse) 热胶凝性能。然而，这种 Pluronic™ 体系是非生物降解性的，这些凝胶的凝胶性质 (水溶性凝胶) 和药物释放动力学 (非常快速) 尚没有证明是有用的，需要作大量改进。

非常需要亲水性可生物降解性材料用于在溶液中加入水溶性多肽药物。A. S. Sawhney 等, 大分子, 第 26 卷, 第 4 期, 581-589 (1993) 合成了大分子单体，其具有聚乙二醇中心嵌段，用  $\alpha$ -羟基酸的低聚物例如低聚 (D, L-乳酸) 或低聚 (羟基乙酸) 延长，用丙烯酸酯基团封端。应用

无毒光引发剂，这些大分子单体可迅速地在可见光作用下聚合。由于这类大分子单体的多官能度，聚合作用导致交联凝胶的形成。由于低聚( $\alpha$ -羟基酸)区域水解成聚乙二醇、 $\alpha$ -羟基酸和低聚(丙烯酸)，该凝胶降解；通过合适选择低聚( $\alpha$ -羟基酸)，可以调节它们的降解速率从少于 1 天到高达 4 个月。然而，在此体系中，应用了附加的成分—光引发剂以及另外的共价键形成光交联反应。由于人与人的皮肤厚度和透光性有差别，因此该方法产生的性能也高度可变。

Okada 等，日本专利 2-78629(1990)通过聚(乳酸)(PLA)或聚(乳酸)/羟基乙酸(PLGA)和聚乙二醇(PEG)的酯交换作用合成了可生物降解性嵌段共聚物材料。PLGA 的分子量为 400 - 5,000，PEG 的分子量为 200-2,000。在氮气保护下将混合物在 100-250℃下加热 1-20 小时。产物可和水混溶，形成水凝胶；然而，在室温以上，其在水中沉淀。换句话说，随温度的不同，水溶性和共聚体的链相互作用也发生变化。该聚合物类似于下面讨论的 Churchill 专利所描述的聚合物且用作水悬浮液或者模塑成植入用的固体块。没有证据表明该聚合物显示可逆热胶凝性质以便作为溶液注射，而不是作为聚合物的胶体悬浮液。

T. Matsuda 在 ASAIO Journal, M512-517(1993)中应用可生物降解性聚合凝胶来释放有效的肽基抗增生药、angiopeptin 以预防 myointimal 增生，该疾病往往发生在用人造移植物代替患病血管或者通过血管内装置处理患病血管时。一种由聚(乳酸)和聚乙二醇(PLA-PEG)嵌段部分组成的高粘度液态嵌段共聚物被用作可就地包衣的药物载体。这些材料由日本 Hyogo 的 Taki Chemical Co., Ltd. 供应。将由 0.5g PLA-PEG 和 0.5mg angiopeptin 组成的聚合物凝胶维持在 37℃的缓冲溶液中，数星期内可以在体外观测到 angiopeptin 的缓释。没有观测到 angiopeptin 的早期突发性释放。基于这些研究成果，损伤的血管上包有该可生物降解性聚合凝胶时，angiopeptin 在体内的局部缓释在理论上认为是有效的。

L. Martini 等在化学会志(J. Chem. Soc.), Farady Trans., 90(13), 1961-1966(1994)中通过加入疏水性聚( $\epsilon$ -己内酯)(已知该物质能够通



过涉及酯键的水解链断裂在体内降解)合成了极低分子量 ABA 型三嵌段共聚物,并报道了该 PCL-PEG-PCL 嵌段共聚物的溶液性质。当缓缓加热该嵌段共聚物的水溶液时,肉眼可以观测到混浊的形成。当共聚物以 2wt%水溶液存在时,PCL-PEG-PCL(450: 4000: 450)和 PCL-PEG-PCL(680: 4000: 680)的浊点分别为 65℃和 55℃。观测到 PCL-PEG-PCL(680: 4000: 680)的溶液在冷却时可逆性胶凝的临界浓度和温度为 25℃时的 13%至 80℃时的 30%。继续冷却该溶液至 0℃时,没有观测到更低的凝胶/溶胶转化。PCL-PEG-PCL(680: 4000: 680)的体外降解速率非常低。在 16 星期期间,仅仅观测到约有 20%摩尔质量的降低(根据 GPC 得到)。这样慢的降解速率不足以在药物释放载体方面的实际应用。

Churchill 等,美国专利 4,526,938 和 4,745,160 显示能够在水溶液中自分散或者能够制备成在水溶液中自分散的共聚物。这些共聚物是 ABA 三嵌段或 AB 嵌段共聚物,由疏水性 A 嵌段例如聚丙交酯(PLA)或聚(丙交酯-co-乙交酯)(PLGA)和亲水性 B 嵌段例如聚乙二醇(PEG)或聚乙烯吡咯烷酮组成。优选地,为了在不应用有机溶剂下在水中能够自分散,与疏水性(A 嵌段)成分相比,这些聚合物必须含有大于 50%重量的亲水性(B-嵌段)成分,或者,这些聚合物是疏水性(A 嵌段)成分的重均分子量低于 5,000 的共聚物。尽管提到了重均分子量低至 1000 的聚合物,但尚没有直接教导这样的聚合物,或者分子量低于 5000 的 ABA 型聚合物是功能性的。此外,没有关于除疏水性含量至少为 50%重量的高分子量聚合物以外的 ABA 型聚合物的举例。没有证据表明这些嵌段共聚物在任意温度下能够不应用有机溶剂而溶于水溶液,也没有证据表明这些药物/聚合物可以作为溶液给药。更确切地说,公开了作为聚合物的胶体悬浮液给药,或者药物/聚合物分散液被冻干成粉末,然后通过压塑处理形成适合用作植入用储存制剂的固体。含水药物/聚合物悬浮液或分散液是两相体系,其中分散的聚合物相悬浮在连续的水相中。这种分散液不适合用于那些需要消毒过滤方法来除去细菌或其它毒性颗粒的情况,因为这些方法还除去药物/聚合物颗粒,从



而导致低治疗剂量。在 Churchill 等的专利中，没有包括水溶性和为热凝胶的 ABA 型嵌段共聚物。

从上面的讨论可以看出：已知的热可逆性凝胶（例如 Pluronic<sup>TM</sup>）自身不能用作药物释放体系。尽管存在具有可逆热胶凝特性的嵌段共聚物，这些凝胶缺乏在长时间内控制药物释放所必须的关键特性，并且由于它们的非生物降解性而存在毒性或生物相容问题。因此，在药物释放领域，尽管可逆热胶凝特性是普遍承认为独特和非常有用的，仍然需要开发一种具有可行体系所必须的特性的体系。

### 发明目的和发明概述

本发明的一个目的是提供低分子量三嵌段共聚物药物释放体系，该体系为可生物降解的，显示可逆热胶凝性能，即在低温下以液态溶液存在，而在生理相关温度下可逆地变成凝胶并且提供良好药物释放特性。

本发明的另一个目的是提供药物释放体系用于亲水性和疏水性药物、肽和蛋白质药物以及低聚核苷酸的胃肠外给药。

本发明还有一个目的是提供在可生物降解聚合物基质中的药物的胃肠外给药方法，其导致体内凝胶储存库（depot）的形成，药物从中以控制速率释放。

本发明的这些目的和其它目的通过平均分子量约 2000 - 4990 的可生物降解 ABA - 或 BAB - 型嵌段共聚物完成，所述共聚物组成为：约 51 - 83% 重量的疏水性 A 嵌段，该嵌段由聚（丙交酯-co-乙交酯）（PLGA）嵌段共聚物或聚（丙交酯）（PLA）聚合物组成；约 17 - 49% 重量的亲水性 B 聚合物嵌段，该嵌段由聚乙二醇组成。聚乙二醇（PEG）有时被称为聚（环氧乙烷）（PEO）或聚（氧乙烯），对本发明而言，该术语可以相互变换应用。在疏水性 A - 嵌段中，乳酸酯含量约为 30 - 100% 摩尔、优选约 30 - 80% 摩尔和最优选约 50-80% 摩尔。羟基乙酸酯含量约 0-70% 摩尔、优选约 20-70% 摩尔和最优选约 20 - 50% 摩尔。

从下列概述和组成本发明的各种实施方案详述中，本发明的其它目

的和优点会变得更加明显。

此处所用的下列术语应该具有指定的含义：

“胃肠外”指肌内、腹膜内、腹腔内、皮下和合适时为静脉内及动脉内。

“胶凝温度”指可生物降解嵌段共聚物进行可逆热胶凝时的温度，即低于该温度时，嵌段共聚物可溶于水中，高于该温度时，嵌段共聚物发生相转变以增加粘度或者形成半固体凝胶。

术语“胶凝温度”和“可逆热胶凝温度”等应该在涉及胶凝温度时互换应用。

“聚合物溶液”和“水溶液”等，当用于指含于该溶液中的可生物降解嵌段共聚物时，应该指水基溶液，所述溶液具有以功能浓度溶解在其中的该嵌段共聚物，并且维持在低于嵌段共聚物胶凝温度的温度。

“可逆热胶凝”指这样的现象：当溶液的温度高于共聚物的胶凝温度时，嵌段共聚物的溶液粘度自发增加，且在许多情况下该共聚物转变成半固体凝胶。对本发明而言，术语“凝胶”包括高于胶凝温度时存在的半固体凝胶状态和高粘度状态。当冷却到低于胶凝温度时，该凝胶自发逆转，重新形成较低粘度溶液。这种溶液和凝胶之间的循环可以无限重复，因为溶胶/凝胶转变不涉及聚合物体系化学组成的任何改变。所有产生凝胶的相互作用是物理反应，不需要形成或断裂共价键。

“药物释放液体”或“具有可逆热胶凝特性的药物释放液体”应该指含有药物（该药物本身可以被溶解或形成胶体）的聚合物溶液，该药物适合对温血动物给药，当温度升高到或者高于该嵌段共聚物的胶凝温度时，所述聚合物能够形成胶凝的药物储存库。

“储存库”指给药于温血动物后的药物释放液体，其在温度升至或高于胶凝温度时已形成凝胶。

“凝胶”指当“聚合物溶液”或者“药物释放液体”的温度升高到或高于嵌段共聚物的胶凝温度时自发形成的半固体相。

“含水聚合物组合物”指含有水相的药物释放液体或凝胶，所述水

相中均匀地含有药物和可生物降解嵌段共聚物。当温度低于胶凝温度时，共聚物能溶解于水相，组合物为溶液。当温度达到或高于胶凝温度时，共聚物将固化形成含水相的凝胶，组合物为凝胶或半固体。

“可生物降解性”指嵌段共聚物在体内能够化学降解或分解产生无毒成分。降解的速率可以和药物释放速率相同或不同。

“药物”应该指具有生物活性并且适用于或用于治疗目的的有机或无机化合物或物质。蛋白质、低聚核苷酸、DNA 和基因治疗均包括在药物的宽定义范围内。

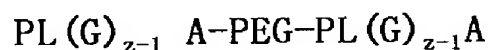
“肽”、“多肽”、“低聚肽”和“蛋白质”在涉及肽或蛋白质药物时应该可以交换使用，并且除非另有说明，它们不能限于任何特定的分子量、肽序列或长度、生物活性领域或治疗用途。

“聚(丙交酯-co-乙交酯)”或“PLGA”应该指：由乳酸和羟基乙酸共缩聚得到或者经 $\alpha$ -羟基酸前体例如乙交酯或丙交酯开环聚合得到的共聚物。术语“丙交酯”、“乳酸酯”、“乙交酯”和“羟基乙酸酯”在此交互使用。

“聚(丙交酯)”或“PLA”应该指由乳酸缩合或通过丙交酯开环聚合得到的聚合物。术语“丙交酯”和“乳酸酯”在此可交互使用。

因此，本发明是基于这样一种发现：对于 ABA- 或 BAB- 型嵌段共聚物，当 A- 嵌段是相对疏水性聚(丙交酯-co-乙交酯)(PLGA)或疏水性聚(丙交酯)(PLA)，B- 嵌段为相对亲水性的聚乙二醇(PEG)，其中疏水性成分含量约 51-83% 重量且总嵌段共聚物分子量约 2000-4990 时，该共聚物在低温下显示水溶性，在哺乳动物的生理体温下发生可逆性热胶凝。在这样高的疏水性成分含量下，出乎意外的是：这样的嵌段共聚物是水溶性的。通常认为：当疏水性成分含量超过 50% 重量时，聚合物基本上不溶于水，只有在加入一定量的有机助溶剂时，才能在含水体系中大量溶解。

因此，本发明的基础是利用 ABA-或 BAB-型嵌段共聚物，其具有疏水性  $PL(G)_{z-1}A$  的 A-嵌段部分和亲水性 PEG B-嵌段部分，如下式：



或  $\text{PEG-PL(G)}_{z-1}\text{A-PEG}$

其中  $z$  为整数 1 或 2。如本发明所公开的，有用的嵌段共聚物能够满足表 1 中总结的标准，即：在指示范围内的组成导致的嵌段共聚物显示需要的可逆热胶凝性能。为了公开分子量参数的目的，所有报道分子量数值是基于 NMR 或 GPC(凝胶渗透色谱)分析技术测定的。报道的重均分子量和数均分子量分别通过 GPC 和 NMR 测定。报道的丙交酯/乙交酯比例从 NMR 数据中计算出。GPC 的分析条件是：应用 Styragel HR-3 柱，用 PEG 进行校准，应用 RI 检测器，以氯仿为洗脱剂；或者在 Phenogel、混合床和 Phengel，500 埃柱的组合上，应用 PEG 校准，应用 RI 检测器，以四氢呋喃为洗脱剂。在 Bruker 200MHz 仪器上以氯仿为溶剂进行 NMR 光谱测定。

表 1

|                  |                        |
|------------------|------------------------|
| 总重均分子量:          | 2000 - 4990            |
| PEG 含量:          | 17 - 49% 重量            |
| 总 PLGA 或 PLA 含量: | 51 - 83% 重量            |
| 乳酸酯含量:           | 30 - 100% 摩尔           |
| 羟基乙酸酯含量:         | 0 - 70% 摩尔             |
| 性能:              | 低于胶凝温度时可溶于水，高于胶凝温度时胶凝。 |

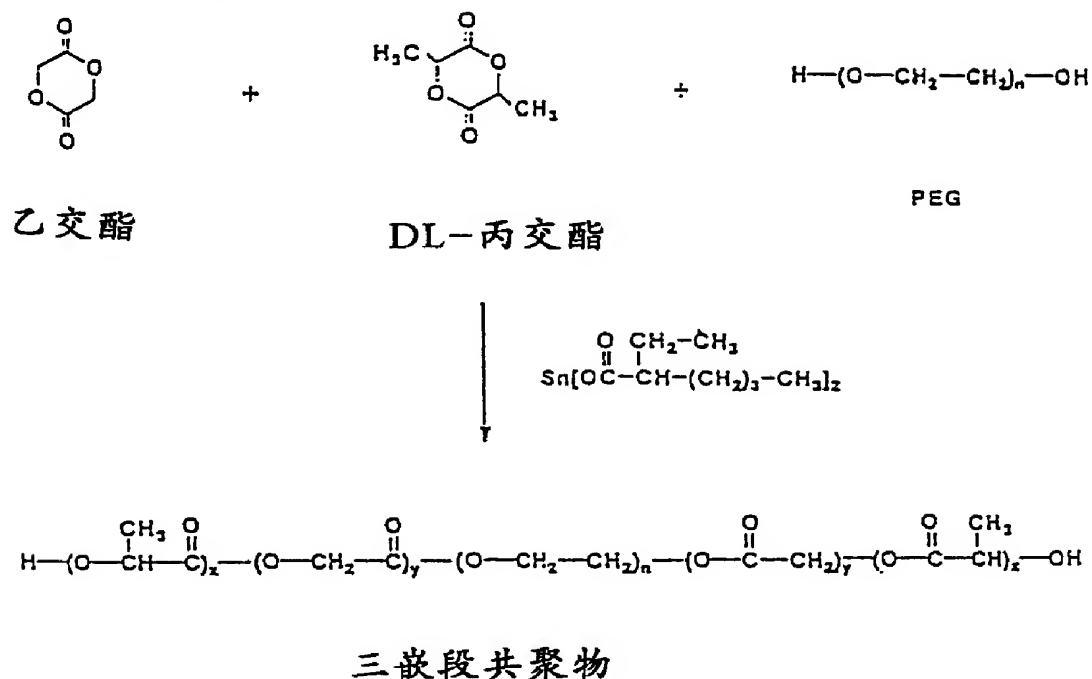
所述可生物降解的疏水性 A-嵌段部分为聚( $\alpha$ -羟基酸)，其来自或选自聚(D, L-丙交酯-co-乙交酯)、聚(L-丙交酯-co-乙交酯)、聚(D, L-丙交酯)和聚(L-丙交酯)，它们在本发明中可分别称为聚(丙交酯-co-乙交酯)和聚(丙交酯)。从表 1 中给出的总分子量数值和 PLGA 或 PLA 的重量百分比计算，同时假定在 ABA 三嵌段共聚物中各个 A 嵌段或者在 BAB 三嵌段共聚物中各个 B 嵌段的重均分子量基本相同，则各个聚(丙交酯-co-乙交酯)或聚(丙交酯)聚合物 A 嵌段的重均分子量约为 600-3000。

按照相似的计算，亲水性 B 嵌段部分优选平均分子量约 500 - 2200

的聚乙二醇(PEG)。

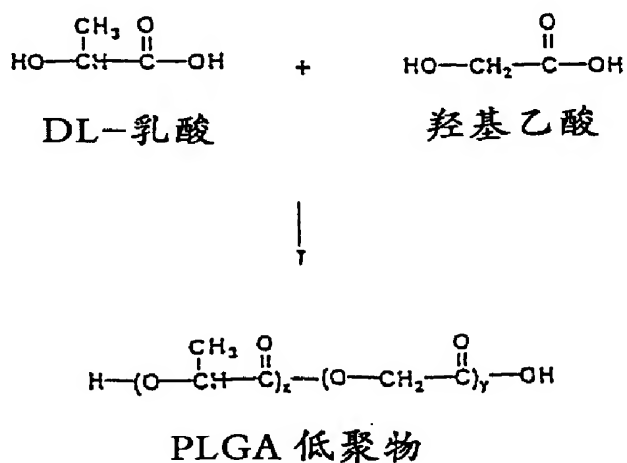
按照下列反应方案, 通过开环聚合作用或缩聚作用, 可以合成 ABA 三嵌段共聚物:

通过开环聚合的合成

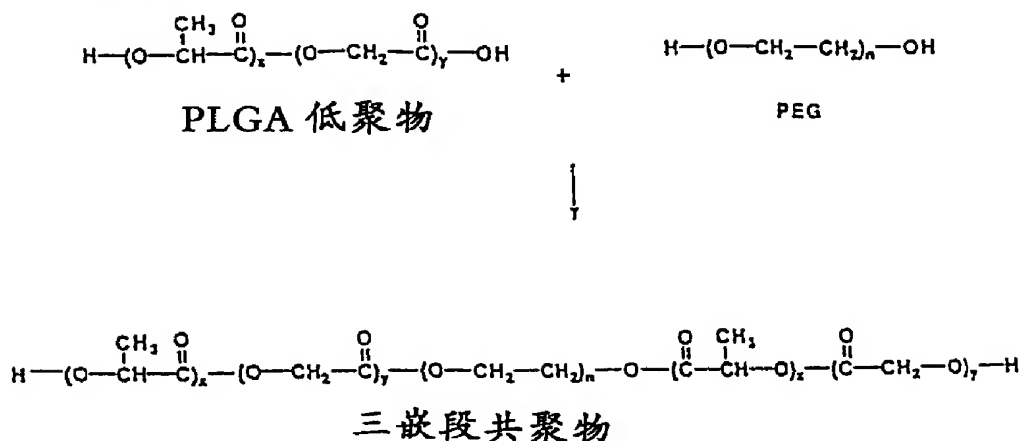


通过缩聚的合成

步骤 1: PLGA 低聚物的合成



## 步骤 2: ABA 嵌段共聚物的合成



BAB-型三嵌段聚合物可以通过合适选择反应条件进行类似地合成。例如, B(PEG)嵌段可以通过酯或氨基甲酸酯键等等偶联到 A(PLGA 或 PLA)嵌段。在偶联剂例如异氰酸酯的存在下, 缩聚和开环聚合步骤可以用于把单官能亲水性 B 嵌段偶联到双官能疏水性 A 嵌段的任意一端。此外, 可以在用活化试剂对官能团进行活化后再进行偶联反应, 所述活化试剂例如羧基二咪唑、琥珀酸酐、N-羟基琥珀酰亚胺和氯代甲酸对硝基苯基酯等。

亲水性 B-嵌段从合适分子量的 PEG 得到。PEG 由于其特有的生物相容性、无毒性、亲水性、溶解特性和能够从病人体内快速清除, 因此选择其作为亲水的水溶性嵌段。

由于疏水性 A-嵌段的可生物降解性、生物相容性和溶解特性, 合成并应用疏水性 A 嵌段。已经完全了解这些疏水性聚(丙交酯-co-乙交酯)和聚(丙交酯)A 嵌段的体内体外降解, 且这些降解产品是天然化合物, 容易被病人的身体代谢和/或消除。

令人惊奇的是, 疏水性聚(丙交酯-co-乙交酯)或聚(丙交酯)A 嵌段的总重量百分比相对于亲水性 PEG B-嵌段要高, 例如约为 51-83%重量, 最优选约 65-78%重量, 而得到的三嵌段聚合物保留期望的水溶性和可逆热胶凝特性。令人意外地发现: 在低于正常的室温例如冰箱温度(5℃)下, 含有如此高比例疏水性成分的嵌段共聚物为水溶性的。

据认为：由于维持整个三嵌段共聚物的总低分子量约 2000 - 4990，因此这种需要的溶解性是可能的。因此，制备了具有热可逆胶凝特性的水溶性可生物降解的嵌段共聚物，其中亲水性 B-嵌段占共聚物重量的约 17 - 49%，疏水性 A 嵌段占共聚物重量的约 51 - 83%。在优选的实施方案中，PLGA 的 A 嵌段或 PLA 的 A 嵌段含量可以为共聚物重量的约 65 - 78%，PEG 的 B 嵌段可能为共聚物重量的 22 - 35%。此外，整个三嵌段共聚物的优选总平均分子量约为 2800 - 4990。

嵌段共聚物在低于胶凝温度的温度下可溶解的浓度可以认为是其功能浓度。通常地说，可以应用低至 3% 和高达 50% 重量的嵌段共聚物浓度，且其仍然可起作用。然而，约 5 - 40% 的浓度范围是优选的，10 - 30% 重量的浓度范围是最优选的。为了获得共聚物的可用凝胶相转变，某种最低浓度例如 3% 重量是需要的。在较低功能浓度范围，相转变可导致弱凝胶的形成；在较高的浓度，形成强凝胶网络。

可生物降解性共聚物和肽/蛋白质药物和/或其它类型药物的混合物可以在低于胶凝温度下制备成共聚物水溶液形式以形成药物释放液体，其中该药物可能是部分溶解或者完全溶解。当药物是部分溶解时，或者药物基本上不溶时，药物以胶体状态例如悬浮液或乳状液形式存在。这种药物释放液体然后经下列方式给药至病人：胃肠外、局部、经皮、经粘膜、吸入或插入到腔室例如眼、阴道、经尿道、直肠、鼻腔、口腔、颊、肺或耳部；由于体温会高于胶凝温度，此时通常发生可逆性热胶凝。

由于材料的生物相容性和凝胶的柔韧性，该体系通常会引起最小量的毒性，并对周围组织产生最低量的机械刺激，然后在特定的时间间隔内会完全生物降解成乳酸、羟基乙酸和 PEG。通过对各种共聚物嵌段的合适设计和制备，即通过改变 A-嵌段和 B-嵌段的重量百分比、乳酸酯和羟基乙酸酯的摩尔百分比以及 ABA 或 BAB 三嵌段共聚物的分子量和多分散性，可以控制药物的释放、凝胶强度、胶凝温度和降解速率。在药物释放液体中，通过调整聚合物的浓度还可以控制药物的释放。

对于含有溶解药物或者悬浮液或乳状液形式的药物的嵌段共聚物，含有该共聚物溶液的剂型被给药至身体。由于该嵌段共聚物的可逆热胶凝特性，随着制剂的温度升高到体温，该制剂自发地胶凝形成药物储存库。关于有多少药物加载到制剂中，唯一的限制就是其功能性，即加载的药物可以增加直至共聚物的热胶凝特性被不利地影响至不可接受的程度或直至制剂的性能被不利地影响至制剂的给药达到不可接受地困难的程度。通常地说，希望在多数情况下药物占制剂重量的约 0.01-20%，非常一般的范围是约 0.01-10%。这些药物加载的范围不是限制本发明。只要功能能够维持，在这些范围外的药物加载也落于本发明的范围之内。

本发明组合物的一个突出优点就在于嵌段共聚物提高许多药物溶解性的能力。疏水性 A 嵌段和亲水性 B 嵌段的组合使嵌段共聚物具有两亲性。在这方面，由于具有亲水性和疏水性双重特性，其主要起皂或表面活性剂的作用。对于溶解疏水性或微溶于水的药物例如环孢菌素和紫杉醇，这种特性是特别有用的。令人惊奇的是许多(如果不是所有)药物的药物增溶程度，因为该嵌段共聚物的主要成分是疏水性 A 嵌段。然而，正如已经论述的那样，即使疏水性聚合物嵌段是主要成分，该嵌段共聚物是水溶性的且已经发现当在嵌段共聚物的水相中组合时，额外增加了药物的溶解性。

本发明组合物的另一个优点在于嵌段共聚物增加许多药物物质化学稳定性的能力。当药物存在于嵌段共聚物中时，导致药物化学不稳定性的药物降解的各种机理被观测到受到抑制。例如，相对于在有机助溶剂存在下的同样药物的某些水溶液，紫杉醇和环孢菌素 A 在本发明的含水聚合物组合物中要稳定得多。这种关于紫杉醇和环孢菌素 A 的稳定作用仅仅是举例说明其效果，这种效果对于其它许多药物均可以达到。

在某些情况下，加载药物的聚合物可能以凝胶状态给药而不是以溶液形式给药。产生这种胶凝作用的原因可能有：在给药前将加载药物的聚合物溶液的温度升至该聚合物的胶凝温度以上，或者将聚合物在



溶液中的浓度升至给药温度下的饱和浓度以上，或者通过在聚合物溶液中加入添加剂使该溶液胶凝。无论是哪种情况，这样产生的凝胶的可能给药方式有：胃肠外、局部、经皮、经粘膜、吸入或插入至腔室例如经眼、经阴道、经颊、经尿道、直肠、经鼻、经口、经肺或经耳给药。

本发明可用于各种生物活性物质和药物，提供一种非常有效的方式以释放多肽和蛋白质。许多不稳定肽和蛋白质药物能够配制入本发明的嵌段共聚物中，而且能受益于此处描述的可逆热胶凝方法。尽管不特别限制于下列记载，可药用多肽和蛋白质的例子可选自催产素、加压素、促肾上腺皮质激素、表皮生长因子、血小板衍生生长因子(PDGF)、催乳素、促黄体素释放素、促黄体素释放激素(LHRH)、LHRH激动剂、LHRH拮抗剂、生长激素(人、猪、牛等)、生长激素释放因子、胰岛素、促生长素抑制素、胰高血糖素、白介素-2(IL-2)、干扰素- $\alpha$ 、 $\beta$ 或 $\gamma$ 、胃泌素、四肽胃泌素、五肽胃泌素、尿抑胃素、胰泌素、降钙素、脑啡肽、内啡肽、血管紧张素、促甲状腺素释放激素(TRH)、肿瘤坏死因子(TNF)、神经生长因子(NGF)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)、肝素酶、骨形成蛋白(BMP)、hANP、胰高血糖素样肽(GLP-1)、白介素-11(IL-11)、肾素、缓激肽、杆菌肽、多粘菌素、粘杆菌素、短杆菌酪肽、短杆菌肽、环孢菌素和合成类似物、这些物质的修饰物和药理活性片断、酶、细胞因子、单克隆抗体和疫苗。

对可以应用的多肽或蛋白质药物的唯一限制是功能性。在一些例子中，也可以通过在多肽或蛋白质药物的水溶液或悬浮液中加入各种添加剂使多肽和蛋白质的物理稳定性和功能性增加。添加剂例如多元醇(包括糖)、氨基酸、表面活性剂、聚合物、其它蛋白质和某些盐可以应用。这些添加剂可以容易地掺入嵌段共聚物中，然后进行本发明的可逆热胶凝过程。

蛋白质工程的开发有可能增加肽或蛋白质固有的稳定性。尽管这类所得工程或修饰蛋白质就调节牵连(regulatory implication)而言可

以看作新单位，其并不改变用于本发明的适应性。一个典型的修饰例子是 PEG 化(PEGylation)，其中多肽药物的稳定性可以通过水溶性聚合物例如聚乙二醇和多肽共价结合来显著提高。另一个例子是通过末端和/或内部加成、删除或替换就一个或多个氨基酸残基的识别或定位对氨基酸序列进行修饰。任何稳定性的提高均能在把药物释放液体单次给药至病人后使治疗上有效的多肽或蛋白质在延长的时间内持续释放。

除了基于多肽或蛋白质的药物外，还可以应用所有治疗上和医学上有用种类的其它药物。这些药物被描述在公知的参考文献中，例如 Merck Index、the Physicians Desk Reference 和治疗剂的药理学基础(The Pharmacological Basis of Therapeutics)。所举出的特定试剂目录仅仅是为了举例说明本发明，它们不应该限制本发明：抗癌药例如丝裂霉素、博莱霉素、BCNU、碳铂、阿霉素、柔红霉素、甲氨蝶呤、紫杉醇、taxotere、放线菌素 D 和喜树碱；精神抑制药例如 olanzapine 和 ziprasidone；抗菌剂例如头孢西丁；驱肠虫药例如伊维菌素；抗病毒药例如无环鸟苷；免疫抑制剂例如环孢菌素 A(环状多肽类试剂)、甾族化合物和前列腺素。

#### 附图的简要描述

从下面提供的详细描述结合附图，本发明的上述目的和其它目的、特征以及优点将变得更加明显，其中：

图 1 是说明不同温度和浓度下研究的 PLGA-PEG-PLGA 三嵌段共聚物水溶液的胶凝行为的相图。

图 2a-2c 为降解示意图，说明在不同温度和 pH 下培养的 PLGA-PEG-PLGA 三嵌段共聚物的体外降解情况。

图 3 为说明胰岛素从 PLGA-PEG-PLGA 三嵌段共聚物热凝胶中在持续时间内的连续释放的示意图。

图 4 为紫杉醇从 PLGA-PEG-PLGA 三嵌段共聚物热凝胶制剂中的释放示意图，说明紫杉醇在约 50 天期间的累积控制释放。

## 本发明优选实施方案的详细描述

为了举例说明本发明的优选实施方案，完成了各种低分子量 ABA 嵌段共聚物的合成，该嵌段共聚物的组成是：64-80%重量的疏水性 A-嵌段（聚（丙交酯-co-乙交酯）“PLGA”或聚（丙交酯）“PLA”；和 20-36%重量的亲水性 B 嵌段（聚乙二醇“PEG”）。目的在于制备重均分子量约 2000-4990 的 PLGA-PEG-PLGA 或 PLA-PEG-PLA 三嵌段共聚物，这些共聚物的组成是：两个重均分子量各为约 600-2000 的 A 嵌段和一个重均分子量约 600-2200 的 B 嵌段。各个 A 嵌段由约 30-100%摩尔比的乳酸酯和 0-70%摩尔的羟基乙酸酯组成。

下面是举例说明本发明优选实施方案的实施例，但这些实施例仅仅是代表性的。

## 实施例

### 实施例 1

通过开环共聚合作用合成 PLGA-PEG-PLGA 三嵌段共聚物

按照上面给出的反应方案，在氮气保护下，用甲苯（2×75ml）在烧瓶中共沸蒸馏干燥 PEG（Mw=1000），然后在 130℃下真空干燥（5mmHg）。将丙交酯和乙交酯单体（摩尔比为 3:1）加入烧瓶中，然后加入辛酸亚锡（0.1wt%），并将反应混合物在 150℃下真空加热（5mmHg）。反应进程由 GPC（凝胶渗透色谱）监测。经合适时间后，终止反应，将烧瓶冷却至室温。残余物在冷水中溶解，加热至 70-80℃沉淀形成的聚合物。滗出上清液，再把聚合物残余物溶解在冷水中，加热诱导沉淀。溶解过程完成后重复三次沉淀。最后，将聚合物溶解在最少量的水中，冷冻干燥。

得到的 PLGA-PEG-PLGA 共聚物的重均分子量（Mw）为 3737，数均分子量（Mn）为 2928，Mw/Mn 比例为 1.3。该共聚物显示可逆热胶凝特性，这将在实施例 4 中作更详细的描述。

## 实施例 2

按照实施例 1 中概括的基本步骤，应用相同的 PEG ( $M_w=1000$ ) 但变化丙交酯和/或乙交酯含量合成其它三嵌段共聚物。这些三嵌段共聚物的性质列于下表：

具有可逆热胶凝特性的 ABA 嵌段共聚物举例

| GPC 重均分子量 | A-嵌段 % 重量 | LA: GA (摩尔比) | 是否有可逆热胶凝 |
|-----------|-----------|--------------|----------|
| 2052      | 67        | 75:25        | 是        |
| 2800      | 64        | 30:70        | 是        |
| 3672      | 73        | 75:25        | 是        |
| 4000      | 75        | 100:0        | 是        |
| 4133      | 76        | 75:25        | 是        |
| 4323      | 77        | 50:50        | 是        |
| 4920      | 80        | 75:25        | 是        |
| 4990      | 80        | 40:60        | 是        |

应该注意：甚至当丙交酯 (LA) 含量变化范围是 30-100% 摩尔和乙交酯 (GA) 含量变化范围是 0-70% 摩尔，所有上表中列出的共聚物均具有可逆热胶凝特性。因此，PLGA-PEG-PLGA 和 PLA-PEG-PLA 三嵌段共聚物均显示在此实施例中。

## 实施例 3

通过缩合共聚作用合成 PLGA-PEG-PLGA 三嵌段共聚物

把 DL-乳酸和羟基乙酸 (分别为 3:1 摩尔比) 放置在配有氮气入口、温度计和除水蒸馏头的三颈烧瓶中。在氮气保护下，将反应混合物在 160℃ 下加热，同时在大气压下搅拌 3 小时，然后在减压下搅拌 (5mmHg)。完成进程由 GPC 监测。在合适的时间终止反应，通过从二氯甲烷溶液进入到大量甲醇中沉淀纯化产生的聚合物。残余物用甲醇研制，在 23℃ 下真空干燥 (0.05mmHg)。通过 GPC、IR 和 NMR 表征 PLGA 低聚物。得到的 PLGA 低聚物重均分子量 ( $M_w$ ) 为 9900、数均分子量 ( $M_n$ )

为 5500,  $M_w/M_n$  比例为 1.8。

将 PEG ( $M_w=1000$ ) 与 PLGA 混合, 在烧瓶中在  $160^\circ\text{C}$  的温度和氮气保护下加热。反应进程由 GPC 监测。在合适的时间后, 终止反应, 将烧瓶冷却至室温。残余物溶于冷水中, 然后加热至  $70-80^\circ\text{C}$  沉淀共聚物。离心出上清液, 将残余物再溶解在冷水中, 加热以沉淀聚合物。将该溶解和沉淀方法重复三次。最后, 将聚合物溶解在最少量水中, 进行冷冻干燥。

得到的 PLGA-PEG-PLGA 嵌段共聚物的重均分子量 ( $M_w$ ) 为 4043, 数均分子量 ( $M_n$ ) 为 2905,  $M_w/M_n$  比例为 1.4。分别由 GPC 和 NMR 测定重均分子量和数均分子量。根据 NMR 数据计算出丙交酯/乙交酯比例。进行 GPC 分析, 用 PEG 校准的 Styragel HR-3 柱, 应用红外检测, 以氯仿为洗脱剂。应用 Bruker 200MHz 仪器在氯仿中测定 NMR 光谱。NMR 峰归属证实了三嵌段 ABA 结构。

#### 实施例 4

在不同浓度下研究了实施例 1 中 ABA 三嵌段共聚物水溶液的胶凝性能。在水中制备 9-30%重量的聚合物溶液, 在  $10-60^\circ\text{C}$  的温度范围下观测粘度变化。当反转倒置聚合物溶液小瓶时聚合物溶液不容易流动时的物理状态定义为胶凝。产生作为温度和三嵌段共聚物浓度的函数的实施例 1 中聚合物相图 (图 1)。这种新的可逆热胶凝行为是非常明显的, 并在加热三嵌段共聚物溶液时发生。生理相关温度下 (例如  $37^\circ\text{C}$ ) 的胶凝作用是非常普遍的, 这形成了该体系对医药和药物释放目的的实际应用的基础。

#### 实施例 5

在 30 星期期间, 在不同起始 pH 值 (3.0、5.0 和 7.4) 的条件下, 对共聚物的 23% 重量溶液或凝胶 (1ml) 在不同温度 ( $-10^\circ\text{C}$ 、 $5^\circ\text{C}$ 、 $23^\circ\text{C}$  和  $37^\circ\text{C}$ ) 下保温, 测定实施例 1 的 PLGA-PEG-PLGA 三嵌段共聚物的体外降解。通过水解引起该三嵌段共聚物的降解和生物降解, 得到作为

最终降解产物的乳酸、羟基乙酸和 PEG。

每星期取出样品 (50 $\mu$ l)。将样品冷冻干燥，在氯仿中溶解，如前所述通过 GPC 测定聚合物残系物的分子量。在 pH3.0 至 pH7.4 的条件下，聚合物的降解基本上不依赖于最初的 pH 值，这可归因于聚合物水解形成乳酸和羟基乙酸时介质的酸化作用。在同样的 pH 范围内，这种热胶凝性能也不依赖于 pH 值。在较高温度下，这种降解更迅速。产生的降解示意图如图 2a、2b 和 2c 所示。

### 实施例 6

在四星期期间，测定实施例 1 中聚合物的体内生物降解。将含有 23% 重量三嵌段共聚物的冷水溶液样品以 0.40-0.45ml 皮下注射至大鼠。到达体温 (其高于聚合物的胶凝温度) 后，可以肉眼看到立刻形成的凝胶团。经手术收回作为时间函数的样品，其显示在两星期期间该凝胶逐渐变小。在两周和四周之间，注射的三嵌段共聚物的物理状态从凝胶转变成凝胶在粘性液体中的混合物，最终变成不含凝胶 (被逐渐完全再吸收) 的粘性液体。在第四周末，注射部位不能看到任何制剂。在显微镜下，可观察到粘性液体小疱，其在随后的两星期也被完全再吸收。

### 实施例 7

紫杉醇和环孢菌素 A 是非常不溶于水的疏水性药物 (溶解度约 4 $\mu$ g/ml)。然而，当溶解在 PLGA-PEG-PLGA 三嵌段共聚物的水溶液中时，它们显示非常高的溶解性。例如，在 20% 重量的共聚物水溶液中 (实施例 3 中的聚合物)，紫杉醇的溶解度高达 5mg/ml，环孢菌素 A 的溶解度高达 2mg/ml。

在含助溶剂的水溶液 (例如水/乙腈溶液) 中，紫杉醇和环孢菌素 A 是高度不稳定的。但是在 20% 重量的 PLGA-PEG-PLGA 三嵌段共聚物水溶液 (即低于共聚物的胶凝温度) 或凝胶 (即高于共聚物的胶凝温度) 中，紫杉醇经 120 天储存期后仍然有 >85% 的比例保持没有变化 (5 $^{\circ}$ C 和 37 $^{\circ}$ C)，而环孢菌素 A 在 100 天期间保持稳定 (5 $^{\circ}$ C)。

### 实施例 8

制备实施例 1 中 PLGA-PEG-PLGA 三嵌段共聚物的 28% 重量水溶液。已知胰岛素是经非肠道给药的蛋白质且用于治疗糖尿病具有有益效果，将胰岛素(不含锌)悬浮在这种三嵌段共聚物水溶液中使最终浓度为 5mg/ml。将大约 2ml 的这种组合物放置在平衡至 37℃ 的表面皿上。组合物立即胶凝化并粘附于该表面皿，当其直接放置在 pH7.4 和 37℃ 的 10mM 磷酸盐缓冲盐水中时，应用反相 HPLC 监测凝胶中胰岛素的释放动力学，条件：UV 检测器，梯度洗脱(TFA/乙腈/水移动相)。将这些数据作图总结在图 3 中。胰岛素以连续的方式释放约 1 星期。在蛋白质和肽类的长期控制释放中，应用三嵌段共聚物热凝胶被该实施例明显确定和说明。

### 实施例 9

把足够的紫杉醇加入到 23% 重量的 PLGA-PEG-PLGA 三嵌段共聚物水溶液中以提供约 2.0mg/ml 的药物。将 2ml 样品溶液置于表面皿上，在 37℃ 下平衡。由于该温度高于该共聚物的胶凝温度，在表面皿上产生凝胶。将表面皿置于含释放介质的 200ml 烧杯中，该释放介质的组成为 150ml PBS(pH7.4)，其含有 2.4% 重量 Tween-80 和 4% 重量 Cremophor EL，在 37℃ 下平衡。搅拌烧杯中的溶液。密封烧杯顶部以防止蒸发。将该整体放入 37℃ 的保温箱中。一式三份进行释放研究。在不同的时间，取出 5ml 等分试样释放介质，分析紫杉醇。除去各等分部分后，用新鲜 PBS 替换原来的 PBS 溶液。在第 1、2、4、8、18 和 24 小时收集样品，然后以 24 小时为间隔，并用 HPLC 进行分析。图 4 为紫杉醇在凝胶中的释放示意图。该凝胶制剂在约 50 天期间对紫杉醇释放产生非常好的控制。

### 实施例 10

在各个末端应用相同的 PEG B-嵌段(Mw=550)但改变聚(丙交酯)和/

或聚(乙交酯)含量, 合成 BAB 三嵌段共聚物。该 PEG 和 PLGA 通过酯、氨基甲酸酯、或酯和氨基甲酸酯键的组合相互偶联。这些三嵌段共聚物的特性列于下表:

具有可逆热胶凝特性的 BAB 嵌段共聚物举例

| GPC 重均分子量 | A-嵌段% 重量 | PLA: PGA(摩尔比) | 是否有可逆热胶凝 |
|-----------|----------|---------------|----------|
| 4140      | 70       | 78:22         | 是        |
| 4270      | 72       | 78:22         | 是        |
| 4580      | 73       | 78:22         | 是        |
| 4510      | 73       | 72:28         | 是        |

列于上表的所有这些 PEG-PLGA-PEG 三嵌段共聚物具有可逆热胶凝特性。上面三嵌段聚合物的溶胶/凝胶转变温度分别为 36、34、30 和 26℃。

上面的描述将会使本领域技术人员能制备形成具有可逆热胶凝特性的水溶液形式的 ABA(例如 PLGA-PEG-PLGA 和 PLA-PEG-PLA)或 BAB(例如 PEG-PLGA-PEG 和 PEG-PLA-PEG)型三嵌段共聚物, 并使本领域技术人员能将其用于药物释放领域。尽管传统药物(紫杉醇)和蛋白质药物(胰岛素)的控制释放已经在实施例 1 中举例说明, 以显示由三嵌段共聚物水溶液形成的水凝胶的功能性, 但这些描述并没有穷举出所有可以用和加载到生物可降解性嵌段共聚物中的药物。当然, 许多来自各种治疗剂的其他药物非常适于从本发明说明书中所述的三嵌段共聚物的含水组合物中释放。也没有具体说明所有可以制备的并且显示临界可逆热胶凝特性的嵌段共聚物。然而, 本领域技术人员可以非常明显地知道: 在不偏离仅仅用下列权利要求及其功能等同物限定的本发明范围下, 可以作出各种改进。



## 说明书附图

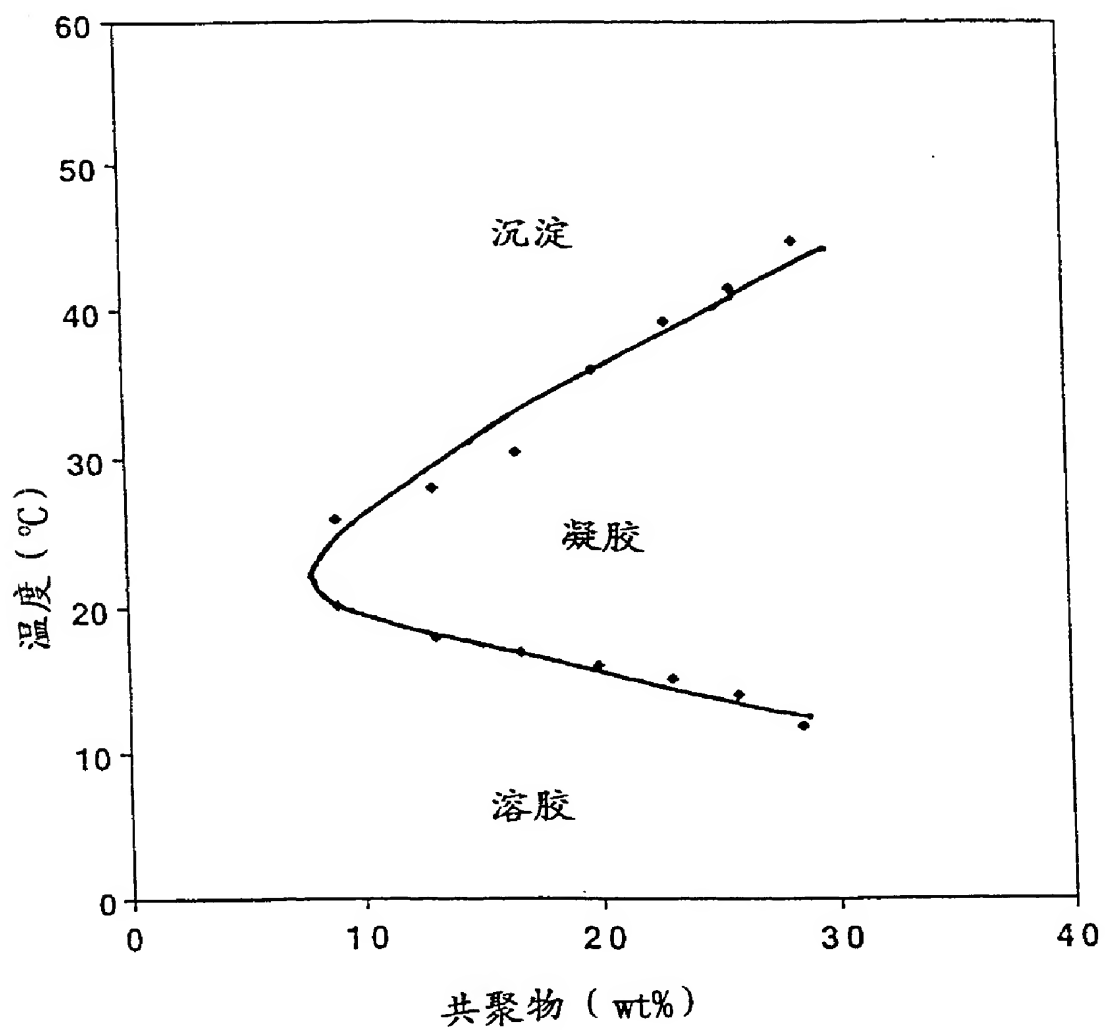


图 1

00-05-18

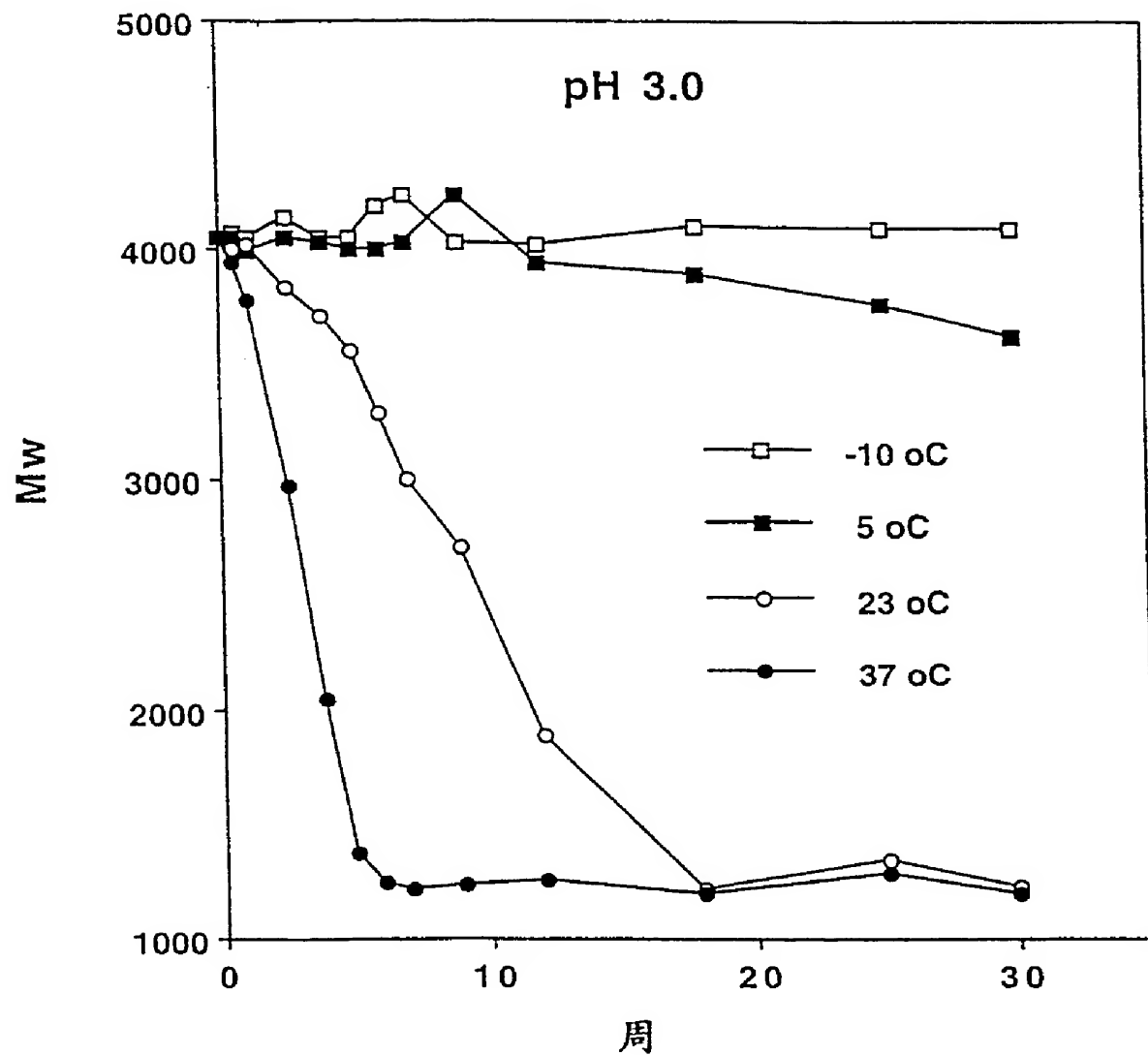


图 2a

00-05-18

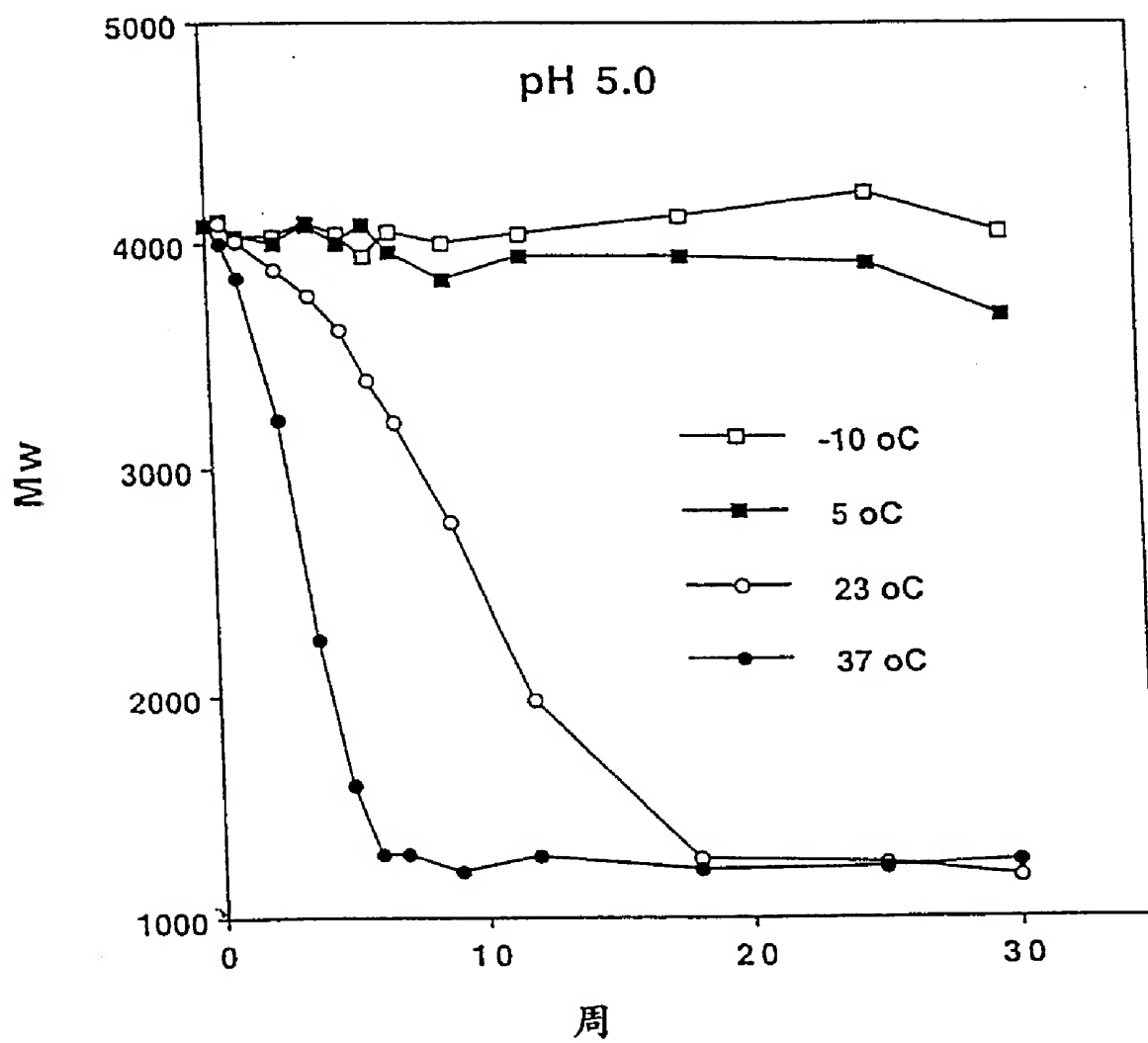


图 2b

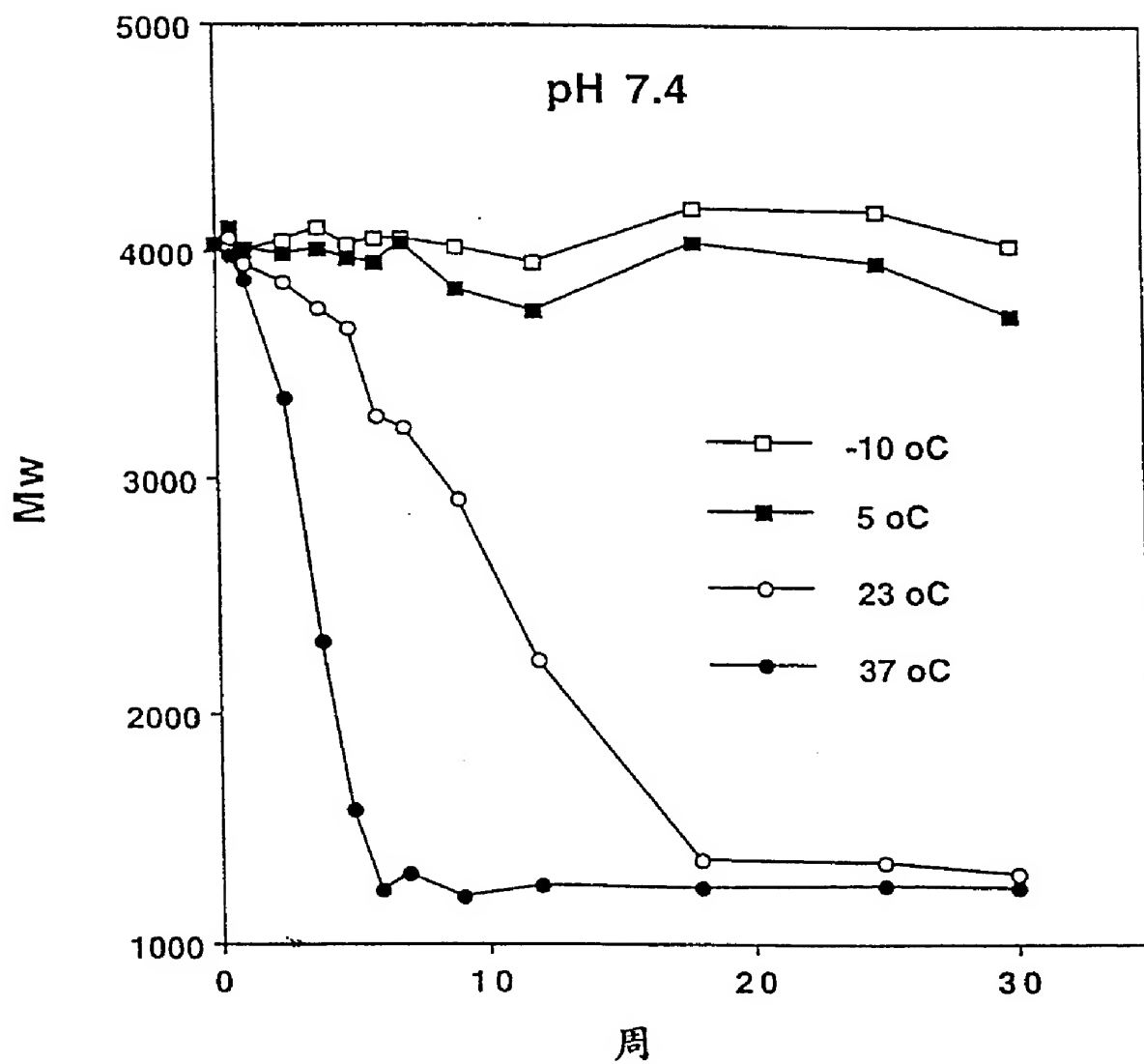


图 2c

00.05.18

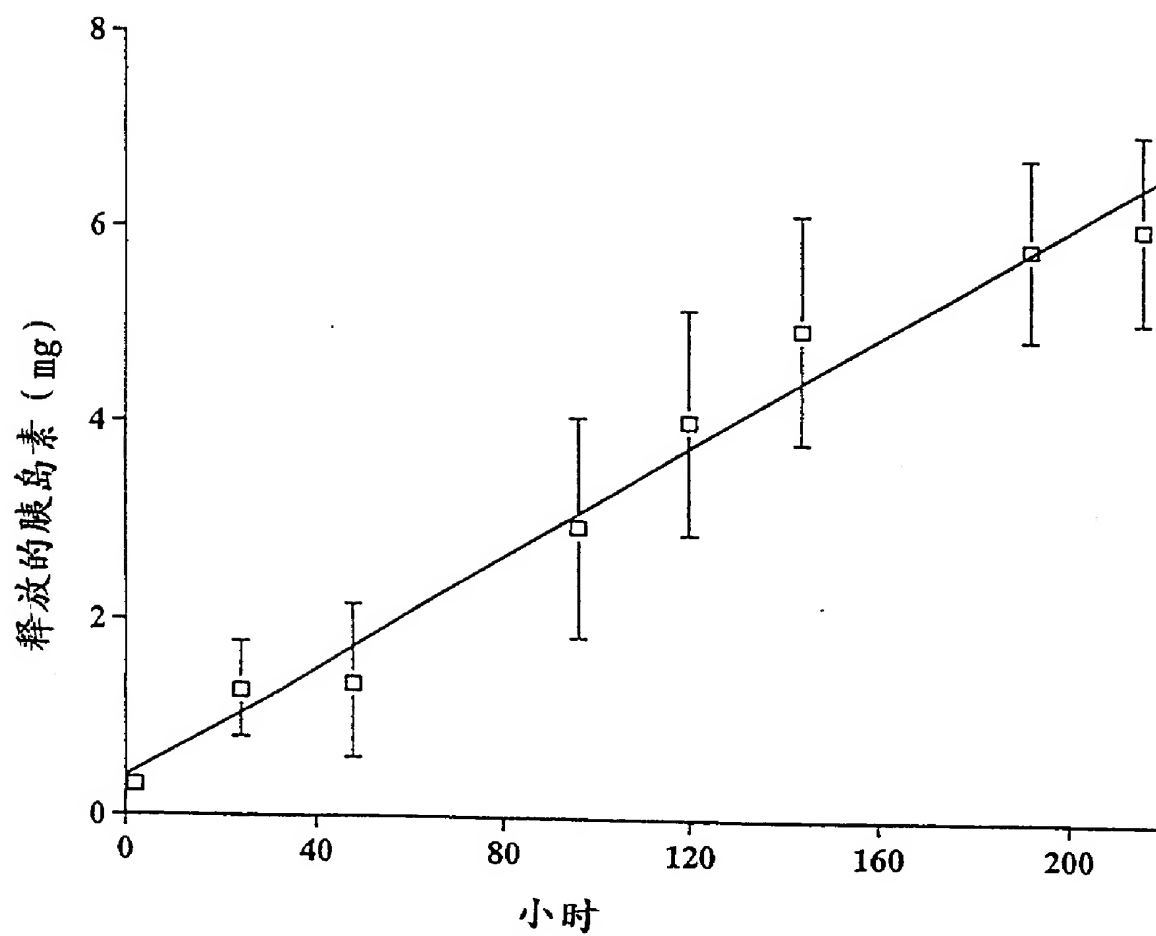


图 3

00.05.18

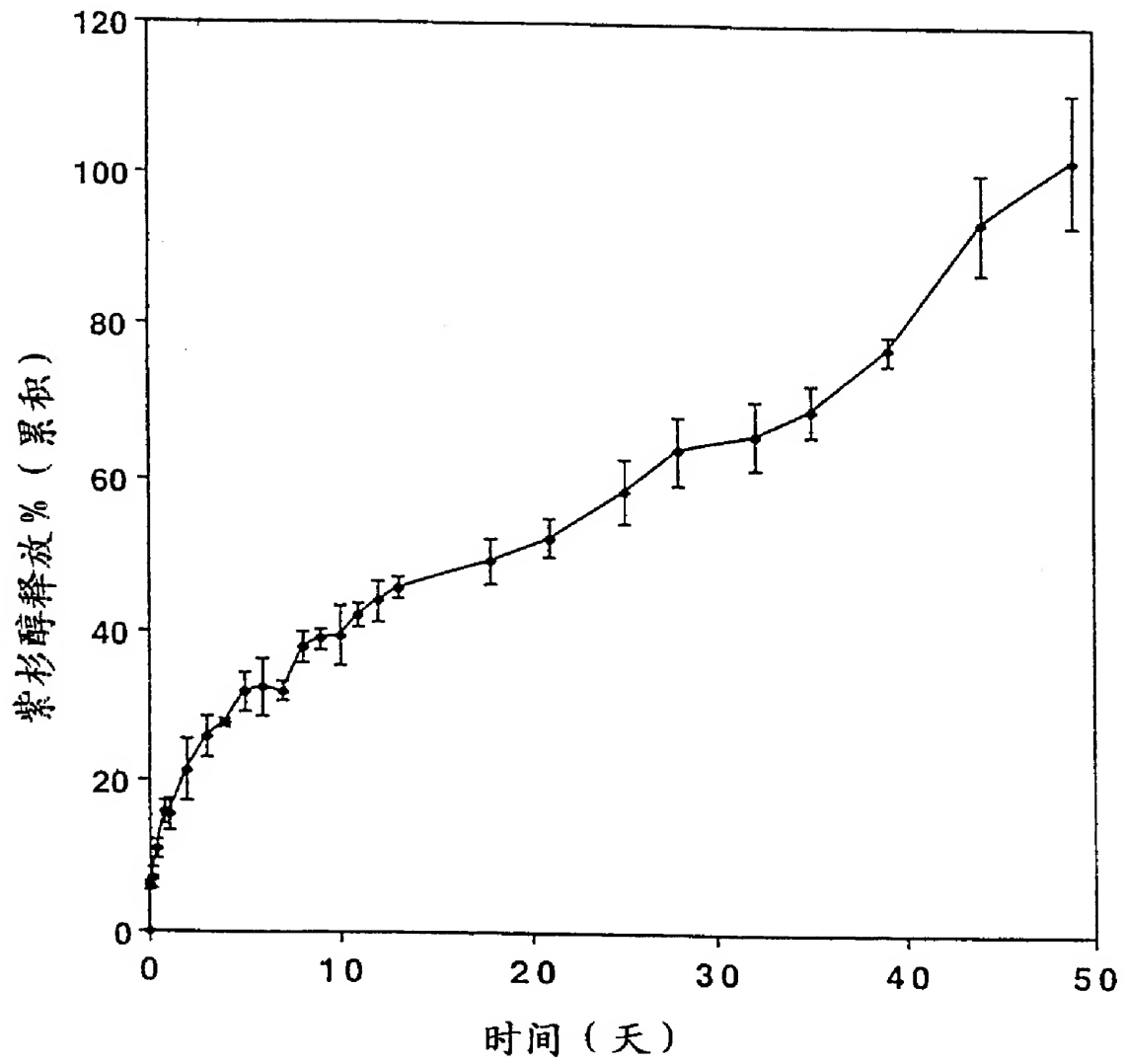


图 4